비증식당뇨망막병증에서 Calcium Dobesilate가 시력 및 황반두께에 미치는 영향

Effects of Calcium Dobesilate on Visual Acuity and Macular Thickness in Nonproliferative Diabetic Retinopathy

전성연¹ · 박지인² · 손준홍¹ · 황덕진^{1,3}

Sung Yeon Jun, MD¹, Ji In Park, MD², Joonhong Sohn, MD, PhD¹, Daniel Duck-Jin Hwang, MD^{1,3}

한길안과병원¹, 강원대학교 의학전문대학원 강원대학교병원 내과학교실², 가톨릭관동대학교 의과대학 안과학교실³

HanGil Eye Hospital¹, Incheon, Korea

Department of Internal Medicine, Kangwon National University Hospital, Kangwon National University School of Medicine², Chuncheon, Korea

Department of Ophthalmology, Catholic Kwandong University College of Medicine³, Gangneung, Korea

Purpose: This study aimed to evaluate the effect of calcium dobesilate uptake on visual acuity (VA) and macular thickness by optical coherence tomography (OCT) of eyes with non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) in comparison with bilberry dried extract.

Methods: Thirty-six eyes of 36 patients diagnosed with NPDR without macular edema and who were treated with calcium dobesilate for more than 6 months were enrolled in the calcium dobesilate (CAD) group. VA, diabetic retinopathy grade, central macular thickness (CMT), and total macular volume (TMV) at baseline and at the 3- and 6-month follow-up examinations were analyzed retrospectively. The matched patients treated with bilberry dried extract were selected and compared as the control group.

Results: The CMT and TMV values were 282.14 ± 31.86 , 277.96 ± 31.13 , and 281.18 ± 30.41 μm and 8.79 ± 0.58 , 8.68 ± 0.59 , and 8.73 ± 0.60 mm^3 in the CAD group at baseline and at the 3- and 6-month follow-up, respectively. The TMV had decreased significantly at the 3-month follow-up ($p = 0.027$); however, the TMV at the 6-month follow-up and the VA and TMV at the 3- and 6-month follow-ups showed no differences from the baseline levels (all $p > 0.05$). In the control group, no significant changes in VA or in CMT were observed at 3 and 6 months after treatment compared to the baseline (all $p > 0.05$). Furthermore, no significant difference in CMT on OCT was observed between the two groups at all time points (all $p > 0.05$).

Conclusions: In NPDR patients without macular edema, CAD uptake had no significant effect on VA or macular thickness until 6 months after treatment.

Ann Optom Contact Lens 2021;20(2):62-66

Key Words: Calcium dobesilate; Diabetic retinopathy; Macular thickness; Visual acuity

■ Received: 2021. 2. 1. ■ Revised: 2021. 4. 15.

■ Accepted: 2021. 4. 18.

■ Address reprint requests to **Daniel Duck-Jin Hwang, MD**
HanGil Eye Hospital, #35 Bupyeong-daero, Bupyeong-gu,
Incheon 21388, Korea
Tel: 82-32-503-3322, Fax: 82-32-504-3322
E-mail: danieljhwang@gmail.com

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

* This research is supported by Ilsung Pharmaceutical.

비증식당뇨망막병증의 진행을 막거나 늦추기 위해 아스피린,¹ protein kinase C 억제제,² 레닌-안지오텐신 억제제,³ candesartan⁴ 등 여러 약물들이 개발되어 왔는데, calcium dobesilate도 그중 하나이다. Calcium dobesilate는 calcium dihydroxy-2,5 benzenesulfonate로서 40여년 전 당뇨병망막병증 및 만성 정맥부전증 등의 치료 및 예방을 위해 개발되었고 현재 60개국 이상에서 널리 쓰이고 있다.^{5,6}

Copyright © 2021, The Korean Optometry Society
The Korean Contact Lens Study Society

© Annals of Optometry and Contact Lens is an Open Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

당뇨망막병증과 관련하여 생각해 볼 수 있는 calcium dobesilate의 기전은 1) 항산화 효과(antioxidant properties)로 인한 미세혈관의 투과성 감소,^{5,7-9} 2) nitric oxide 합성을 통한 혈관내피세포의 강화^{5,10} 등이 있으며 항산화 효과와 혈관보호 작용은 그동안 여러 *in vivo*, *in vitro* 연구에서 보고되었다.^{7,11-13} 그중에는 calcium dobesilate가 소르비톨(sorbitol)의 합성을 막고, 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor)의 과발현을 억제한다는 보고도 있다.¹⁴⁻¹⁶ 이러한 약리학적 기전은 calcium dobesilate가 비증식당뇨망막병증 환자에서 혈액망막장벽(blood retinal barrier)을 안정화시킬 수 있음을 시사한다.

당뇨망막병증에서 calcium dobesilate가 망막의 미세혈관류를 줄이고, 망막출혈을 감소시키며, 망막삼출물을 줄일 수 있다는 보고들¹⁷⁻¹⁹은 있으나, 시력이 좋고 명확한 당뇨황반부종이 없는 비증식당뇨망막병증 환자들에서 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography, OCT)을 이용한 정량적 분석을 통한 황반부두께 변화에 대한 보고는 아직 없다. 따라서 저자들은 본 연구를 통해 calcium dobesilate를 복용한 환자들의 복용 전후 시력과 OCT상 황반부두께 변화를 고찰해 보고자 하였다.

대상과 방법

2017년 2월부터 2018년 2월까지 본원에서 비증식당뇨망

막병증으로 진단된 후 calcium dobesilate (Doxium[®], Ilsung Pharmaceuticals Co., Seoul, Korea)를 복용한 환자와 bilberry dried extract (Qretin[®], Taejoon Pharm Co., Seoul, Korea)을 복용한 대조군을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 대상 환자 중 복용 전 snellen 시력 0.6 이상이고, HbA1C 8.0 이하로 비교적 혈당 조절이 잘 되었으며, calcium dobesilate를 복용하면서 6개월 이상 경과 관찰되었고, 당뇨망막병증 이외의 안과적 질환이 없으며, 매질 혼탁에 의한 안저 관찰 저해가 심하지 않고, 당뇨황반부종이 없는 36명 36안을 대상으로 포함시켰다. 대조군으로는 본원에서 bilberry dried extract를 처방받고 6개월 이상 경과 관찰된 환자 중 대상군 환자와 성별, 나이(± 4년), HbA1C (± 0.5%), 추적 관찰 기간(± 2개월)을 맞춘 환자를 짝지어 비교 분석하였다. 치료 시작 전 빛간섭단층촬영(OCT)상 중심망막두께가 300 µm 이상이거나 당뇨망막부종이 있는 환자는 두 군 모두 대상에서 제외하였다. 해당 연구 내용은 한길안과병원 생명윤리위원회의 승인(IRB No. 20003)을 받아 진행되었다.

치료군인 36명 36안은 calcium dobesilate 250 mg을 1일 2회 복용하였으며, 대조군 36명 36안은 bilberry dried extract 170 mg을 1일 2회 복용하였다. 산동 후 시행한 형광안저촬영과 안저검사를 통해 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) grade에 따른 비증식당뇨망막병증의 병기를 평가하였는데, 가벼운 비증식당뇨망막병증,

Table 1. Baseline characteristics of the calcium dobesilate-treated group and the control group

Characteristic	CAD group	Control group	p-value
Eyes	36	36	
Sex (male:female)	16:20	16:20	1.000*
Age (years)	65.2 ± 8.3	64.5 ± 8.3	0.713 [†]
HbA1C (%)	7.8 ± 1.34	7.73 ± 1.58	0.769 [†]
3-months follow-up period (months)	4.6 ± 1.3	4.7 ± 1.2	0.466 [†]
6-months follow-up period (months)	6.5 ± 1.5	7.0 ± 2.0	0.320 [†]
BCVA (LogMAR)	0.08 ± 0.09	0.08 ± 0.11	0.614 [†]
Central macular thickness (µm)	282.14 ± 31.86	264.44 ± 28.81	0.370 [†]
Total macular volume (mm ³)	8.79 ± 0.58	8.66 ± 0.55	0.662 [†]
DR grade			1.000*
Mild NPDR	8 (22.2)	7 (19.4)	
Moderate NPDR	7 (19.4)	8 (22.2)	
Severe NPDR	21 (58.3)	21 (58.3)	

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

CAD = calcium dobesilate; BCVA = best-corrected visual acuity; LogMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; DR = diabetic retinopathy; NPDR = non-proliferative diabetic retinopathy.

*p-value was acquired from the chi-square test. The DR group was divided into two groups (mild-to-moderate NPDR and severe NPDR groups) after combining the mild NPDR and moderate NPDR groups into one for analysis; [†]p-value was acquired from an unpaired t-test.

중등도 비증식당뇨망막병증, 심한 비증식당뇨망막병증으로 나누었다. 모든 대상 환자는 약물 투여 전, 3개월 후, 6개월 후에 각각 시력, 컬러안저촬영, 빛간섭단층촬영(Spectralis® OCT, Heidelberg engineering Inc., Heidelberg, Germany)을 시행하였다. 중심망막두께(central macular thickness)와 전체 황반부피(total macular volume)는 빛간섭단층촬영으로 측정하여 내장된 소프트웨어에서 자동 분석한 수치를 이용하였고, 중심망막두께는 빛간섭단층촬영에서 측정된 ETDRS subfield에서 중심소와를 중심으로 하는 직경 1 mm 이내의 평균 망막두께로 정의하였다. 전체 황반부피는 중심소와를 기준으로 6 mm 직경의 망막을 9구역으로 나누어 측정된 망막두께로부터 자동 계산된 값을 이용하였다.

통계 처리는 SPSS statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였으며, 각 군 내에서 치료 전과 후를 비교하는 통계 분석에는 paired *t*-test 방법을, 두 군 간 수치를 비교하는 통계 분석에는 unpaired *t*-test 방법을 사용하였다. $p < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

대상군에 포함된 환자는 총 36명 36안, 남자 16안 여자 20안이었으며, 평균 연령은 65.2 ± 8.3 세, 평균 혈중 HbA1C는 $7.85 \pm 1.34\%$ 였다(Table 1). 치료 전 최대교정시력(logarithm of the minimum angle of resolution, LogMAR)은 0.08 ± 0.09 , 중심황반두께는 $282.14 \pm 31.86 \mu\text{m}$, 전체 황반부피 $8.79 \pm 0.58 \text{ mm}^3$ 였다. 대조군으로 포함된 36명 36안도 남

자 16안, 여자 20안이었으며, 평균 연령 64.5 ± 8.3 세, 평균 혈중 HbA1C는 $7.73 \pm 1.58\%$ 였다. 치료 전 최대교정시력(LogMAR)은 0.08 ± 0.11 , 중심황반두께는 $264.44 \pm 28.81 \mu\text{m}$, 전체 황반부피 $8.66 \pm 0.55 \text{ mm}^3$ 였다. 대상군과 대조군 사이에 성별, 나이, 추적 관찰 기간, 최초 시력, 중심황반두께, 전체 황반부피 사이의 유의한 통계적 차이는 없었다($p > 0.05$).

대상군에서 치료 3개월 시점의 최대교정시력(LogMAR)은 0.08 ± 0.08 , 중심황반두께는 $277.96 \pm 31.13 \mu\text{m}$, 전체 황반부피 $8.68 \pm 0.59 \text{ mm}^3$ 였고, 치료 6개월 시점의 최대교정시력(LogMAR)은 0.07 ± 0.07 , 중심황반두께는 $281.18 \pm 30.41 \mu\text{m}$, 전체황반부피 $8.73 \pm 0.60 \text{ mm}^3$ 였다. 대조군에서 치료 3개월 시점의 최대교정시력(LogMAR)은 0.08 ± 0.10 , 중심황반두께는 $264.63 \pm 30.28 \mu\text{m}$, 전체 황반부피 $8.61 \pm 0.55 \text{ mm}^3$ 였고, 치료 6개월 시점의 최대교정시력(LogMAR)은 0.08 ± 0.10 , 중심황반두께는 $267.30 \pm 32.38 \mu\text{m}$, 전체 황반부피 $8.63 \pm 0.54 \text{ mm}^3$ 였다(Table 2).

대상군과 대조군 내에서 각각 치료 전과 치료 후 3개월, 6개월 시점의 최대교정시력, 중심황반두께, 전체 황반부피 지표들의 변화에 대한 통계 분석을 시행하였다. 해당 분석에서 대상군 내의 치료 전과 치료 후 3개월 경과 관찰 시점 사이 전체 황반부피의 유의한 감소가 관찰되었으나($p = 0.027$), 6개월째에는 차이가 없었다. 대상군에서 최대교정시력과 중심황반두께는 치료 전과 비교하여 3개월, 6개월째에 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$). 대조군에서도 치료 전과 비교하여 3개월과 6개월 경과 관찰 시점의 모든 지표들에서 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$). 경과 관찰 기간 중 중심망막

Table 2. Visual acuity, central macular thickness, and total macular volume in the CAD group and control group

	CAD group		Control group		<i>p</i> -value [†]
	Value	<i>p</i> -value [*]	Value	<i>p</i> -value [*]	
Visual acuity (LogMAR)					
At baseline	0.08 ± 0.09		0.08 ± 0.11		0.614
At 3 months	0.08 ± 0.08	0.373	0.08 ± 0.10	0.413	
At 6 months	0.07 ± 0.07	0.324	0.08 ± 0.10	0.201	0.416
Central macular thickness (μm)					
At baseline	282.14 ± 31.86		264.44 ± 28.81		0.370
At 3 months	277.96 ± 31.13	0.286	264.63 ± 30.28	0.897	
At 6 months	281.18 ± 30.41	0.778	267.30 ± 32.38	0.183	0.299
Total macular volume (mm^3)					
At baseline	8.79 ± 0.58		8.66 ± 0.55		0.662
At 3 months	8.68 ± 0.59	0.027 [‡]	8.61 ± 0.55	0.281	
At 6 months	8.73 ± 0.60	0.123	8.63 ± 0.54	0.298	0.249

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

CAD = calcium dobesilate; LogMAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

^{*}A paired *t*-test was used to calculate *p*-values in comparisons between before and after treatment; [†]An unpaired *t*-test was used to calculate *p*-values in comparisons between the two groups; [‡]*p*-value < 0.05 , paired *t*-test.

두께가 치료 전에 비해 10% 이상 증가 혹은 감소한 경우는 두 군 모두 관찰되지 않았다(Table 2).

고 찰

본 연구에서는 비교적 당조절이 잘 되고 좋은 시력을 가지고 있으며, 당뇨황반부종이 관찰되지 않는 비증식당뇨망막병증 환자에서 calcium dobesilate가 망막의 두께 변화에 미치는 영향을 비교적 짧은 기간 동안 알아보고자 하였다. 복용 전후 3개월 경과 관찰 시점에 일시적으로 전체 황반부피의 유의한 감소가 관찰되었으나, 복용 전후 6개월 경과 관찰 시점에는 중심망막두께 및 전체 황반부피의 유의한 변화는 관찰되지 않았으며 타약제를 복용한 대조군과의 비교에서도 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

Calcium dobesilate가 당뇨망막병증에서 망막혈관의 투과성을 감소시키고,^{5,7,20,21} 혈액 망막 장벽을 안정화시킨다^{8,9}는 보고들이 있다. 그중 Leal et al⁹은 당뇨쥐를 이용한 동물 실험에서 calcium dobesilate가 당뇨로 인해 야기된 Carbonyl-Oxide (CH₂O₂)와 protein tyrosine residue의 증가를 막음으로써 항산화 작용을 한다고 보고하였다. 아울러 p38 MAPK와 nuclear factor-kappa B pathway의 활성화를 막아서 산화스트레스를 줄이고, 이러한 항산화 효과로 혈액 망막 장벽의 파괴를 막아서 혈관 투과성을 줄인다고 보고하였다. 그러나, 이러한 이론적인 배경에도 불구하고, Haritoglou et al²²은 가벼운 혹은 중증도 비증식당뇨망막병증(mild to moderate non-proliferative diabetic retinopathy) 환자들을 calcium dobesilate 복용군과 위약군으로 나누어 당뇨황반부종 발생에 대한 전향적, 이중맹검 연구를 수행하였는데, 5년간의 누적 발생률은 두 군 간 의미 있는 차이가 없었다고 보고하였다. 다만, 이 연구에서는 당뇨황반부종을 빛간섭단층촬영으로 평가하지 않고 ETDRS 분류²³에 따라 세극등현미경검사상 임상적으로 유의한 황반부종(clinically significant macular edema)이 있는지를 평가하였다.

Calcium dobesilate의 망막혈관의 투과성을 감소 효과와^{5,7,20,21} 혈액 망막 장벽을 안정화시킨다^{8,9}는 작용 기전에 대한 기존의 보고들과 현재 정맥기능부전과 말초혈행성부종 등에 사용되고 있는 적응증 등을 고려해 보았을 때, calcium dobesilate 복용 후 3개월 경과 관찰 시점에 복용 전과 비교하여 일시적으로 전체 황반부피의 유의한 감소가 관찰된 결과는 calcium dobesilate 작용 기전에 의한 효과일 가능성을 배제할 수 없다. 다만 복용 후 6개월 경과 관찰 시점에는 복용 전과 비교하여 중심망막두께 및 전체 황반부피의 유의한 변화는 관찰되지 않았으며, 타약제를 복용한 대조군과의 비교에서도 유의한 차이는 관찰되지 않았는데

해당 경과 관찰 기간이 길어지면서 calcium dobesilate 외 여러 가지 인자가 비뚤림으로 작용하여 calcium dobesilate의 영향을 정확히 평가하기가 더 어려웠을 가능성을 생각해 볼 수 있다.

본 연구는 연령, 성별, 당화혈색소, 당뇨망막병증의 정도에 따라 매칭 대조군을 설정하여 본 연구의 제한점을 최소화하려고 하였으나, 후향적 연구로 진행되었으며 짧은 경과 관찰 기간과 연구 대상 수가 적었다는 제한점이 있다. Age-Related Eye Disease Study (AREDS)와 같이 경구 복용약에 대한 연구에서 유의한 결과를 얻기 위해서는 월등하게 많은 대상군과 긴 연구 기간이 필요하므로 단일 기관에서 시행하는 것에는 한계가 있었다. 본 연구는 단일 기관에서 시행한 예비 연구(pilot study)로서 약제 효과를 분석해 본 것에 의의가 있다고 생각한다. 또한 후향적 연구 설계로 인해, 위약이 아닌 다른 약제(bilberry dried extract) 복용군과의 비교를 수행하여, 위약 대비 독시움의 효과를 정확히 알기 어려웠다는 점 역시 본 연구의 제한점이라 할 수 있다. 당뇨 조절 이외에 다른 약제를 복용하지 않은 환자를 대조군으로 설정하였다면 결과 해석이 조금 더 명확하였을 것이나, 대상 기준에 부합하는 대부분의 환자는 환자의 필요 요구에 따라 경구 약제를 복용하고 있었으며, 이에 약제를 복용하지 않는 환자군 중에서 매칭 대조군을 설정하기에는 대상 수가 부족한 한계가 있었다.

두 번째로, 본 연구에서 경과 관찰 중 300 µm 이상의 중심망막두께를 보이는 당뇨황반부종의 발생이 관찰되지 않았으나, 기존 연구에 비해 상대적으로 짧은 경과 관찰로 인해 관찰이 되지 않았을 가능성이 있다. 또한 비교적 당조절이 잘 되고, 당뇨망막병증이 심하지 않은 환자들만을 대상으로 하여 두 군 모두 중심망막두께의 유의한 변화를 보이지 않았을 수 있다. 그러나, 경과 관찰이 길 경우 calcium dobesilate 외 여러 가지 인자가 비뚤림으로 작용하여 calcium dobesilate의 영향을 정확히 평가하기가 더 어려울 수 있다는 점을 고려하였다. 이상의 여러 제한점에도 불구하고, 본 연구는 calcium dobesilate 복용 전후 빛간섭단층촬영을 이용한 정량적 분석을 통해 황반부두께 변화를 본 최초 보고이며, 당뇨황반부종이 없는 비증식당뇨망막병증 환자에서 약 복용 전후 중심망막두께의 유의한 변화는 없었다.

REFERENCES

- 1) Vekasi J, Koltai K, Gaal V, et al. The effect of aspirin on hemorheological parameters of patients with diabetic retinopathy. Clin Hemorheol Microcirc 2008;39:385-9.
- 2) Aiello LP, Vignati L, Sheetz MJ, et al. Oral protein kinase c β in-

- hibition using ruboxistaurin: efficacy, safety, and causes of vision loss among 813 patients (1,392 eyes) with diabetic retinopathy in the Protein Kinase C β Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study and the Protein Kinase C β Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study 2. *Retina* 2011;31:2084-94.
- 3) Wilkinson-Berka JL, Rana I, Armani R, Agrotis A. Reactive oxygen species, Nox and angiotensin II in angiogenesis: implications for retinopathy. *Clin Sci (Lond)* 2013;124:597-615.
- 4) Tillin T, Orchard T, Malm A, et al. The role of antihypertensive therapy in reducing vascular complications of type 2 diabetes. Findings from the Diabetic REtinopathy Candesartan Trials-Protect 2 study. *J Hypertens* 2011;29:1457-62.
- 5) Allain H, Ramelet AA, Polard E, Bentué-Ferrer D. Safety of calcium dobesilate in chronic venous disease, diabetic retinopathy and haemorrhoids. *Drug Saf* 2004;27:649-60.
- 6) Tejerina T, Ruiz E. Calcium dobesilate: pharmacology and future approaches. *Gen Pharmacol* 1998;31:357-60.
- 7) Szabo ME, Haines D, Garay E, et al. Antioxidant properties of calcium dobesilate in ischemic/reperfused diabetic rat retina. *Eur J Pharmacol* 2001;428:277-86.
- 8) Daubresse JC, Meunier R, Dumont P. A controlled clinical trial of calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy. *Diabete Metab* 1977;3:27-30.
- 9) Leal EC, Martins J, Voabil P, et al. Calcium dobesilate inhibits the alterations in tight junction proteins and leukocyte adhesion to retinal endothelial cells induced by diabetes. *Diabetes* 2010;59:2637-45.
- 10) Ruiz E, Lorente R, Tejerina T. Effects of calcium dobesilate on the synthesis of endothelium-dependent relaxing factors in rabbit isolated aorta. *Br J Pharmacol* 1997;121:711-6.
- 11) Brunet J, Farine JC, Garay RP, Hannaert P. Angioprotective action of calcium dobesilate against reactive oxygen species-induced capillary permeability in the rat. *Eur J Pharmacol* 1998;358:213-20.
- 12) Brunet J, Farine JC, Garay RP, Hannaert P. In vitro antioxidant properties of calcium dobesilate. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12:205-12.
- 13) Padilla E, Ganado P, Sanz M, et al. Calcium dobesilate attenuates vascular injury and the progression of diabetic retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:132-42.
- 14) Angulo J, Peiró C, Romacho T, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced endothelial proliferation, arterial relaxation, vascular permeability and angiogenesis by dobesilate. *Eur J Pharmacol* 2011;667:153-9.
- 15) Lameynardie S, Chiavaroli C, Travo P, et al. Inhibition of choroidal angiogenesis by calcium dobesilate in normal Wistar and diabetic GK rats. *Eur J Pharmacol* 2005;510:149-56.
- 16) Cuevas P, Sanchez I, Lozano RM, Gimenez-Gallego G. Dobesilate is an angiogenesis inhibitor. *Eur J Med Res* 2005;10:369-72.
- 17) Larsen HW, Sander E, Hoppe R. The value of calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy. A controlled clinical trial. *Diabetologia* 1977;13:105-9.
- 18) Salama Benarroch I, Nano H, Pérez H, et al. Assessment of calcium dobesilate in diabetic retinopathy. A double-blind clinical investigation. *Ophthalmologica* 1977;174:47-51.
- 19) Zhang X, Liu W, Wu S, et al. Calcium dobesilate for diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Sci China Life Sci* 2015;58:101-7.
- 20) Leite EB, Mota MC, de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Effect of calcium dobesilate on the blood-retinal barrier in early diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol* 1990;14:81-8.
- 21) Ribeiro ML, Seres AI, Carneiro AM, et al. Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomised double-blind study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1591-600.
- 22) Haritoglou C, Gerss J, Sauerland C, et al. Effect of calcium dobesilate on occurrence of diabetic macular oedema (CALDIRET study): randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2009;373:1364-71.
- 23) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.